/ 19 1

Aus der Universitäts-Frauenklinik Göttingen
Direktor: Prof. Dr. med. H. Martius

Quantitativer Nachweis von endogenen Zellproteinasen im Blute röntgenbestrahlter Frauen mittels Interferometer

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der hohen medizin. Fakultät der Georg August-Universität zu Göttingen

vorgelegt im Januar 1944

von

Ursula Veuskens

aus Hildesheim

LANE MEDICAL LIBRARY
SAN FRANCISCO

Buchdruckerei Karl Mann, Hildesheim

Dekan: Prof. Dr. R. Stich
Berichterstatter: Dr. med. habil. Kepp
Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. Martius
Tag der mündlichen Prüfung:
31. 8. 1944

Meinen lieben Eltern gewidmet

Quantitativer Nachweis von endogenen Zellproteinasen im Blute röntgenbestrahlter Frauen mittels Interferometer

Bei Röntgenbestrahlung treten in den bestrahlten Zellen des Körpers Veränderungen auf. Erreicht die Bestrahlung eine bestimmte Dosis im Gewebe, so werden innerhalb des Zellverbandes eine Anzahl von Zellen völlig zerstört. Bei sehr hohen Dosen kommt es zum Absterben sämtlicher bestrahlter Zellen. Diese Wirkung der Röntgenstrahlen beruht auf einer Veränderung des Zelleiweißes im Sinne einer Denaturierung. Unbeeinflußt von der Bestrahlungswirkung bleiben Fermente, Vitamine und Hormone.

Das photochemisch veränderte denaturierte Eiweiß der bestrahlten Zellen ist gänzlich verschieden von dem unbestrahlten genuinen Zelleiweiß. Dadurch wird nach der Bestrahlung die Anwesenheit der endogenen Zellproteinasen, die die Aufgabe haben, das Eiweiß der Zelle auf- und abzubauen, überflüssig, da sie nur das genuine, nicht aber das photochemisch veränderte denaturierte Zelleiweiß anzugreifen vermögen. Sie treten in das Blut und von da in den Harn über.

Jedes Organ besitzt anders aufgebaute, spezifische Eiweißkörper und infolgedessen auch organspezifische endogene Zellproteinasen. Läßt man nun das Serum ovarialbestrahlter Frauen auf Ovarialsubstrat einwirken, so tritt eine Proteolyse des im Substrat enthaltenen Zelleiweißes auf, die man als Konzentrationsänderung des Serums interferometrisch nachweisen kann.

Diese Proteolyse ist in ihrem Prinzip und in ihren Ausmaßen eine andere, als die in früheren interferometrischen Untersuchungen von L e n d e l und F e h l o w nachgewiesene. Jene Untersuchungen wiesen

den Zellzerfall nach durch die bei dem Übergang der Zellprodukte in das Blut darin gegen sie gebildeten proteolytischen Abwehrfermente. Bei den Fällen, die wir untersuchten, waren diese Abwehrfermente auch vorhanden. Sie richteten sich aber gegen das photochemisch veränderte Eiweiß der röntgenbestrahlten Ovarialzellen, konnten also nicht das unveränderte genuine Eiweiß des Ovarialsubstrates im Ansatz abbauen. Der Abbau kann folglich nur durch die spezifische Wirkung der endogenen Zellproteinasen hervorgerufen worden sein.

Mertz berichtet über Untersuchungen, bei denen sich durch die bei Zellzerfall freiwerdenden und ins Serum übertretenden endogenen Zellproteinasen die Wirkung therapeutischer Licht- und Röntgenbestrahlungen der Haut nachweisen ließ. Es wurde eine Peptidase festgestellt, die den Abbau des Dipeptides Glyzyltryptophan im Brutschrank bei 56° und 2½stündiger Bebrütung bewirkte. Das freigewordene Tryptophan wurde mit Chlor oder Brom durch rote Farbreaktion nachgewiesen. Es wurden vom zu untersuchenden Serum mit physiologischer Kochsalzlösung fallende Verdünnungen hergestellt, und der höchste Verdünnungsgrad, der eben noch einen Abbau zeigte, abgelesen. Sein reziproker Wert, bezogen auf 1 ccm Serum stellte dann als „peptolytischer Index" ein quantitativ vergleichbares Maß an Peptidasegehalt dar.

Einen qualitativen Nachweis der endogenen Zellproteinasen gibt Abderhalden an. Im Anschluß an Bestrahlungen von Kaninchen kam es bei Anwendung genügend hoher Dosen zum Auftreten von Proteinasen im Harn, die in spezifischer Weise nur das Eiweiß des bestrahlten Organes, nicht jedoch das von nicht bestrahlten Organen abbauten. Im neutralisierten und filtrierten Harn der Versuchstiere wurden die darin enthaltenen Proteinasen durch Zugabe von Aceton gefällt. Der Niederschlag wurde nach Zentrifugieren in 0,9prozentiger Kochsalzlösung aufgenommen und dazu das Organeiweiß gegeben. Der Ansatz wurde 12—16 Stunden bei 37° bebrütet. Der stattgefundene Abbau der selbst unlöslichen, vor der Benutzung wiederholt mit Wasser ausgekochten Organeiweißkörper zu wasserlöslichen Produkten wurde durch eine Farbreaktion, die Blauviolettfärbung mittels Ninhydrin nachgewiesen.

Hermann erbrachte mit derselben Methode den Nachweis der Proteinasen nach Bestrahlungen beim Menschen.

Nowitzki führte mit der Abderhalden-Ninhydrinreaktion den **quantitativen** Nachweis der Proteinasen nach Bestrahlung von Kühen durch. Durch Herabsetzen der Temperatur bei Durchführung der Ninhydrinreaktion, ist es gelungen, ihren Ablauf zu verzögern. Es entstand ein meßbarer Zeitunterschied zwischen dem Farbauftritt der Reaktion mit den von stärkeren Proteinasen erzeugten Abbauprodukten und dem Farbauftritt der Reaktion mit Abbauprodukten der schwächeren Proteinasen.

1. Theorie der interferometrischen Methode

Läßt man ein Proteinasen enthaltendes Serum auf ein besonders hergestelltes Organsubstrat, das von den spezifischen Zellproteinasen abgebaut wird, einwirken, so erhält man durch die infolge des Abbaues gebildeten und in Lösung gehenden Peptone eine Konzentrationszunahme des Serums. Diese Konzentrationszunahme kann man durch Messung gegen eine Probe gleichen Serums, die ohne Substratzusatz aufbewahrt wurde, mittels Interferometers feststellen. Da nach den Gesetzen der Fermentwirkung Beziehungen zwischen der Menge des Fermentes, Menge des Substrates, Dauer der Einwirkung und Fermentwirkung bestehen, kann auf die Quantität des Fermentes bei gleicher Menge des Substrates, gleicher Einwirkungsdauer und gleicher Konzentration des Systems, aus der Menge der gebildeten Peptone geschlossen werden.

Die Einhaltung der gleichen Einwirkungsdauer und der gleichen Konzentration bietet keine Schwierigkeiten.

Die Anwendung gleicher Mengen des Substrates wird gewährleistet durch Verwendung von Präparaten, die in dünnster Schicht Organsubstrat in die Maschen eines serumindifferenten Gerüstes gepreßt enthalten und in kleine quadratische Blättchen von 6 mm Kantenlänge geschnitten sind (Organognost — Promonta). Es ist zur Fehlervermeidung unbedingt notwendig, daß alle Untersuchungen unter absolut sterilen Bedingungen ausgeführt werden. Schon eine ganz geringe Verunreinigung des Serums ergibt erhebliche Konzentrationsänderungen.

2. Technik des Ansatzes

Zur Ausführung der Untersuchungen wurden durch Venenpunktion der nüchternen Patientin 20 ccm Blut mit steriler Flügelkanüle in ein steriles Reagenzglas entnommen. Nach der Trennung von Blut-

kuchen und Serum wurde das Serum in ein steriles Zentrifugenglas entleert und 15 Minuten zentrifugiert. Von diesem Serum, das nun frei von sämtlichen korpuskulären Elementen war, wurden je 0,5 ccm in ein steriles Ansatzgläschen aus bestem Jenaer Glas pipettiert, das mit einem Blättchen Organognost-Ovarium beschickt war, und in zwei weitere Ansatzgläschen, die ohne Substrat als Vergleichslösungen zur Kontrolle im Versuch mitliefen. Nach Verschließen der Gläschen mit sterilen Gummistopfen wurde der fertige Ansatz in einen Brutschrank von 37 ^{0} gebracht. Nach 24stündiger Bebrütung wurde er 1 Stunde bei Zimmertemperatur abgekühlt und dann im Interferometer untersucht.

Das Interferometer beruht auf dem Prinzip der Wanderung von Absorptionslinien des Spektrums bei Veränderung der Konzentration einer Flüssigkeit, durch die die Strahlen ihren Weg nehmen.

Von einem Beleuchtungsapparat, der aus einem Osramlämpchen und einem Linsensystem besteht, wird ein Lichtbündel durch einen Spalt auf einen im hinteren Teil des Apparates angebrachten Spiegel geworfen. Dicht an dieser Spiegelebene befinden sich zwei Doppelblenden, welche Beugungserscheinungen hervorrufen. Der auffallende Lichtstrahl wird vom Spiegel zurückgeworfen. Die Lichtstrahlen der parallelen Strahlenbündel müssen auf ihrem Wege von der Lichtquelle zum Spiegel und von diesem zurück unter anderem durch zwei mit zu vergleichenden Flüssigkeiten gefüllten Kammern hindurch. Die eine Kammer enthält destilliertes Wasser und der durch sie hindurchgehende Lichtstrahl erzeugt ein als Nullage dienendes Interferenzstreifensystem. Der zweite Lichtstrahl geht durch die mit dem zu untersuchenden Serum gefüllte zweite Kammer und erzeugt das veränderliche Interferenzstreifensystem des Serums. Befinden sich in den beiden Kammern, die zu einer Doppelkammer vereinigt sind, Flüssigkeiten von genau der gleichen Lichtbrechung, das heißt, Flüssigkeiten genau derselben Konzentration der gleichen Stoffe, so erzeugen beide Lichtstrahlen dasselbe Beugungsspektrum. Wenn jedoch die beiden Kammern mit Flüssigkeiten verschiedener Konzentration gefüllt sind, dann ist die Interferenzerscheinung verschoben, da die optische Weglänge in beiden Kammern verschieden ist. Es läßt sich nun durch eine besondere Einrichtung der optische Unterschied im Gange der beiden Hälften des Strahlenbündels ausgleichen. Die Ablesung der zu dieser Einstellung nötigen Änderung ist durch eine Skala ermöglicht und wird in Trommelteilen (TT) ausgedrückt.

Es ist notwendig, mit der eigentlichen Messung, das heißt, mit dem Einstellen der beiden Beugungserscheinungen auf Koinzidenz, so lange zu warten, bis die Temperatur zwischen den gefüllten Kammern und dem Temperierbad, worin sich die Kammern befinden, ausgeglichen ist. Ist der Temperaturunterschied noch nicht ausgeglichen, so sind die Streifen des veränderlichen Systems entweder krumm oder sie verlaufen schräg zu denen des unveränderten Interferenzbildes. Im allgemeinen tritt der Ausgleich innerhalb von 2—3 Minuten ein. Die Schichtdicke der eingefüllten Flüssigkeit beträgt 1 mm. Es wird der Füllraum einer 5 mm Kammer auf seinen fünften Teil verringert durch Einfügung einer herausnehmbaren planparellelen Glasplatte von 4 mm Dicke. Die Platte wird durch Stifte in Hülsen geführt und so weit eingeschoben, bis ihr unterer Rand auf dem ebenen Boden der Kammer aufsitzt. War in die Kammer ein Tropfen eingeführt, so wird dieser in die schmalen Zwischenräume zwischen der Platte, den Kammerfenstern und den Kammerwänden gedrückt.

Bei sämtlichen Untersuchungen blieb die erste Kammer, mit destilliertem Wasser gefüllt, und als Nullage dienend, verschlossen. Die zweite Kammer wurde mit den zu untersuchenden Seren beschickt und nach jeder Untersuchung sorgfältig gereinigt. Sie wurde zweimal mit steriler physiologischer Kochsalzlösung gespült, anschließend zweimal mit destilliertem Wasser nachgespült, und mit sterilen, in ihrer Breite der Kammergröße angepaßten, gefalteten Stäbchen aus Filtrierpapier getrocknet. Die letzten Spuren von Feuchtigkeit und eventuellen Fäserchen wurden mit einem sterilen, über eine Metallöse gelegten Gazetupfer entfernt.

Zur sterilen Reinigung wurden die Gläser und Pipetten zweimal in physiologischer Kochsalzlösung und zweimal in destilliertem Wasser gespült und darauf 24 Stunden in konzentrierte Chromschwefelsäure gelegt. Nach Abspülen der Chromschwefelsäure mit Leitungswasser und Einlegen der Gläser und Pipetten in destilliertem Wasser wurden sie in Filtrierpapier gepackt und 1 Stunde im Trockensterilisator bei einer Temperatur bis 140^0 sterilisiert.

Die Gummistopfen wurden nach dem Gebrauch mehrere Male mit einem Gazetupfer in physiologischer Kochsalzlösung gewaschen, danach in destilliertem Wasser gespült, 10 Minuten in destilliertem Wasser gekocht, und diesem mit steriler Pinzette entnommen und bis zum Gebrauch im Exsiccator aufbewahrt.

3. Ergebnisse

Bei Zusammenstellung der Versuchsergebnisse wurden Alter, Diagnose und Ovarialfunktion der Patientinnen berücksichtigt. Es sind sämtliche vorangegangenen Radium- und Röntgenbestrahlungen angeführt, die nach D e s a i v e angeblich die Strahlenschädigung der Follikelzellen (als empfindlichste Zelleinheit des Ovariums) ihren Höhepunkt 5 Tage nach der Bestrahlung erreicht und nach dem 15. Tage jeden spezifischen Charakter verliert.

Bei den Ergebnissen der einzelnen Serumuntersuchungen wurde der interferometrische Wert des Ansatzes ‚Serum + Substrat' (I + S) gegen zwei Kontrollansätze „Serum ohne Substrat" (II, III) ausgemessen und in Trommelteilen (TT) angegeben.

Es bedeuten:

VD = Percutanbestrahlung Vulva-Dammfeld
BR = Percutanbestrahlung 2 Bauch- 2 Rückenfelder
L = Leistenfeldbestrahlung
K = Körperhöhlenrohrbestrahlung.

Fall	Alter	Diagn.	Ovar.-Funkt.	Radium am	Radium mgES	Röntgen am	Röntgen	Serumuntersuchung am	Serumuntersuchung I+S	Serumuntersuchung II	Serumuntersuchung III	Ergb. TT
1	50	Ca. Vulvae	Menop. seit 6 J.					27.9.	8,91	8,91	8,91	0
2	42	Zustand nach Wertheim (auswärts op.) Ovaren exst.				25. 9.	K	27.9.	9,88	9,84	9,84	4
3	59	Ca. Vulvae	Menop. seit 10 J.	13. 9.	2000	16. 9.	VD BR					
						17.	VD BR					
						18.	BR					
						20.	VD BR					
								21.9.	9,88	9,81	9,81	7
4	50	Ca. port. II	Menop. seit 5 J.			17. 9.	*rB					
						18.	rB					
								20.9.	8,83	8,74	8,74	9
5	48	Ca. port. II	Menop. seit 2 J.	18./19. 8.	2000	20. 8.	K					
						21.	K					
						23.	K					
						24.	K					
						25.	VD BR					
						26.	VD BR					
						27.	K					
						28.	K					
						30.	VD BR					
						31.	BR					
						1. 9.	K					
						2.	K					
						3.	VD BR					
				4./5. 9.	2000	6.	VD BR					
						7.	K					
						8.	K					
						9.	K					
						10.	K					
						11.	BR					
						13.	VD BR					
								14.9.	9,23	9,13	9,13	10

*) rB = rechtes Bauchfeld.

Fall	Alter	Diagn.	Ovar.-Funkt.	Radium am	Radium mgES	Röntgen am	Röntgen	Serumuntersuchung am	Serumuntersuchung I+S	Serumuntersuchung II	Serumuntersuchung III	Ergb. TT
6	67	Leistendrüsenrezid. nach op. u. bestr. Vulva-Ca.	Menop. seit 22 J.			25. 8.	2 L					
						26.	2 L					
						27.	2 L					
						28.	K					
						30.	K					
						31.	2 L					
						1. 9.	2 L					
						2.	K					
						3.	K					
						4.	2 L					
						6.	2 L					
						7.	K					
						8.	K					
						9.	2 L					
						10.	2 L					
						11.	K					
						13.	K					
						14.	2 L					
						15.	2 L					
								16.9.	9,65	9,55	9,55	10
7	68	Rezidiv Ca. port. II nach Totalexst. (auswts.) (Ovarien?)	Menop. seit 28 J.			16. 9.	K					
								17.9.	9,50	9,39	9,39	11
8	57	Ca. port. III	Menop. seit 10 J.	16./17. 9.	2000	18. 9.	K	20.9.	8,89	8,78	8,78	11

Fall	Alter	Diagn.	Ovar.-Funkt.	Radium am	Radium mgES	Röntgen am	Röntgen	Serumuntersuchung am	Serumuntersuchung I+S	Serumuntersuchung II	Serumuntersuchung III	Ergb. TT
9	42	Zu-	4 Wo.			10.9.	2 L					
		stand	5 Tg.			11.	2 L					
		nach				13.	K					
		Exzi-				14.	K					
		sion				15.	2 L					
		eines				16.	2 L					
		Vulva				17.	K					
		Ca.				18.	K					
								20.9.	8,72	8,60	8,60	12
10	43	Ca.	4 Wo.	19. 8.	1000							
		port.	5 Tg.			20.8.	K					
		III				21.	K					
						23.	K					
						24.	K					
						25.	VD BR					
						26.	VD BR					
						27.	K					
						28.	K					
						30.	VD BR					
						31.	BR					
						1.9.	K					
						2.	K					
						3.	VD BR					
				4./5.								
				9.	2000	6.	VD BR					
						7.	K					
						8.	K					
						9.	K					
						10.	K					
						11.	BR					
						13.	VD BR					
						14.	VD BR					
						15.	VD BR	16.9.	9,06	8,93	8,93	13

Fall	Alter	Diagn.	Ovar.-Funkt.	Radium am	Radium mgES	Röntgen am	Röntgen	Serumuntersuchung am	Serumuntersuchung I+S	Serumuntersuchung II	Serumuntersuchung III	Ergb. TT
11	68	Ca. port. II	Menop. seit 20 J.	13./14.		16. 8.	VD BR					
				8.	2000	17.	VD BR					
						18.	K					
						19.	K					
						20.	K					
						21.	K					
						23.	VD BR					
						24.	VD BR					
						25.	K					
						26.	K					
				27./28.								
					2000	30.	VD BR					
						31.	BR					
						1. 9.	VD BR					
						2.	K					
						3.	K					
						4.	BR					
						6.	K					
						7.	K					
						8.	VD BR					
						9.	VD BR					
						10.	K					
						11.	K					
						13.	BR					
								14.9.	9,48	9,34	9,34	14
12	43	Ca. port. III	4 Wo. 3 Tg.	24. 9.	1000			27.9.	8,32	8,18	8,18	14
13	65	Zustand nach Exzision eines Vulva Ca.	Menop. seit 15 J.			4. 9.	2 L					
						5.	2 L					
						6.	K					
						7.	K					
						8.	2 L					
						9.	K					
						10.	K					
						11.	2 L					
								13.9.	9,90	9,75	9,75	15

Fall	Alter	Diagn.	Ovar.-Funkt.	Radium am	Radium mgES	Röntgen am	Röntgen	Serumuntersuchung am	Serumuntersuchung I+S	Serumuntersuchung II	Serumuntersuchung III	Ergb. TT
14	52	Ca. port. IV	Menop. seit 5 J.	24. 8.	1000							
						26. 8.	K					
						27.	K					
						28.	K					
						30.	K					
						31.	VD BR					
						1. 9.	VD BR					
						2.	K					
						3.	K					
						4.	BR					
						6.	VD BR					
						7.	K					
				8./9.								
				9.	2000	10.	K					
						11.	BR					
						13.	VD BR					
						14.	K					
						15.	K					
						16.	K					
								17.9.	9,24	9,05	9,05	19
15	50	Ca. port. III	Menop. seit 4 J.	9./10.								
				8.	2000	13. 8.	VD BR					
						14.	BR					
						16.	K					
						17.	K					
						18.	VD BR					
						19.	VD BR					
						23.	K					
						24.	K					
				25./26.	2000							
						27.	BR					
						28.	BR					
						30.	VD BR					
						31.	K					
						1. 9.	K					
						2.	VD BR					
						3.	VD BR					
						4.	K					
						6.	K					

Fall	Alter	Diagn.	Ovar.-Funkt.	Radium am	Radium mgES	Röntgen am	Röntgen	Serumuntersuchung am	Serumuntersuchung I+S	Serumuntersuchung II	Serumuntersuchung III	Ergb. TT
15						7. 9.	VD BR					
						8.	VD BR					
						9.	BR					
						10.	K					
						11.	K					
						15.	K					
								16.9.	8,73	8,52	8,52	21
16	40	Ca. Vagi-nae	4 Wo. 5 Tg.			16. 9.	K	17.9.	9.17	9,26	9,26	21
17	50	Ca. port. III	Menop. seit 1 J.	19./20. 8.	2000	21. 8.	K					
						24.	VD BR					
						25.	VD BR					
						26.	K					
						27.	K					
						28.	K					
						30.	VD BR					
						31.	BR					
						1. 9.	K					
						2.	K					
						3.	VD BR					
						4.	BR					
				6./7. 9.	1000	9.	K					
						10.	VD BR					
						11.	BR					
						13.	K	14.9.	10,23	10,02	10,02	21
18	37	Rezid. nach Wert-heim (ausw.) und Bestrl. (Ova-rien ?)	Menop. seit 2 J. (Op.)			17. 9.	K					
						18.	K					
						20.	K					
						21.	K					
						22.	K					
								23.9.	9,03	8,78	8,78	25

Fall	Alter	Diagn.	Ovar. Funkt.	Radium am	Radium mgES	Röntgen am	Röntgen	Serumuntersuchung am	Serumuntersuchung I+S	Serumuntersuchung II	Serumuntersuchung III	Ergb. TT.
19	37	Ca.	4 Wo.	16./17.								
		port.	6 Tg.	8.	2000	18. 8.	K					
		II				19.	K					
						20.	VD BR					
						21.	BR					
						23.	K					
						24.	K					
						25.	VD BR					
						26.	VD BR					
						27.	K					
						28.	K					
						30.	VD BR					
						31.	BR					
						1. 9.	K					
						2.	K					
				3. 9.	1000							
						6.	VD BR					
						7.	VD BR					
						8.	K					
						9.	K					
						10.	VD BR					
						11.	K					
						13.	K					
								14.9.	9,23	8.97	8,97	26
20	43	Ca.	4 Wo.	18./19.								
		port.	8 Tg.	9.	2000							
		II				20. 9.	VD BR					
								21.9.	9,72	9,45	9,45	27
21	23	Zu-	4 Wo.			8. 9.	VD 2L					
		stand	7 Tg.			9.	VD 2L					
		nach				10.	K					
		Ex-				11.	K					
		stirp.				13.	VD 2L					
		eines				14.	VD 2L					
		Ca.				15.	K					
		Vagi-				16.	K					
		nae				17.	VD 2L					
		(aus-				18.	2L					
		wts.)				20.	K	21.9.	9,08	8,78	8,78	30

Fall	Alter	Diagn.	Ovar.-Funkt.	Radium am	Radium mgES	Röntgen am	Röntgen	Serumuntersuchung am	Serumuntersuchung I+S	Serumuntersuchung II	Serumuntersuchung III	Ergb. TT
22	45	Ca. port. II	4 Wo. 3 Tg.			2. 9.	VD BR					
						3.	VD BR					
						4.	K					
						6.	K					
						7.	VD BR					
						8.	VD BR					
						9.	K					
						10.	K					
				11./12. 9.	2000	13.	VD BR					
						15.	K					
						16.	K					
								17.9.	8,74	8,44	8,44	30
23	28	Zustand nach Wertheim (Ovarien ?)				16. 9.	VD BR					
						17.	VD BR					
						18.	BR					
						20.	VD BR					
						21.	VD BR					
						22.	BR					
								23.9.	10,99	10,66	10,66	33
24	58	Ca. port. III	Menop. seit 21 J.	22. 9.	2000							
								23.9.	10,03	9,67	9,67	36
25	42	Ca. port. III	3 Wo. 7 Tg.	3. 9.	2000	6. 9.	K					
						7.	K					
						8.	K					
						9.	K					
						10.	VD BR					
						11.	BR	13.9.	9,10	9,53	9,53	—
26	55	Ca. port. III	Menop. seit 7 J.	2./3. 9.	2000	6. 9.	K					
						7.	K					
						8.	K					
						9.	K					
						10.	VD BR					
						11.	BR					
								13.9.	9,80	9,71	9,40	—

Ergebnisse der Untersuchungen in Beziehung gesetzt zu den Bestrahlungsdosen und der Ovarialfunktion

Die folgende Tabelle gibt außer dem Stand der Ovarialfunktion die Dosen der einzelnen Bestrahlungen an.

Bei Leistenfeld (L) und Percutanbestrahlung Vulva-Dammfeld (VD) wird die Einfallsdosis und bei Percutanbestrahlung Bauch-Rückenfeld (BR) und Körperhöhlenrohrbestrahlung (K) die Wirkungsdosis am Herde angeführt.

Fall	Ovarial-funktion	Radium- und Röntgenbestrahlungsdosen an vorhergehenden Tgn.								TT
		8. Tg.	7. Tg.	6. Tg.	5. Tg.	4. Tg.	3. Tg.	2. Tg.	1. Tg.	
1	Mp. st. 6 J.	—	—	—	—	—	—	—	—	0
2	Wertheim Ovar. exstirp.	—	—	—	—	—	—	—	K 200	4
3	Mp. st. 10 J.	2000 mgES	—	—	VD125 BR 117	VD125 BR 117	BR 117	—	VD125 BR 117	7
4	Mp. st. 5 J.	—	—	—	—	—	*rB100	rB 100	—	9
5	Mp. st. 2 J.	VD125 BR 133	K 200	K 200	K 200	K 200	VD125 BR 133	—	VD125 BR 133	10
6	Mp. st. 22 J.	K 200	2 L 125	2 L 125	K 200	–	K 200	2 L 125	2 L 125	10
7	Mp. st. 28 J. Totalexstirp.	—	—	—	—	—	—	—	K 200	11
8	Mp. st. 10 J.	—	—	—	—	2000	mgES	K 200	—	11
9	4 Wo/5 Tg.	—	K 200	K 200	2 L 125	2 L 125	K 200	K 200		12
10	4 Wo/5 Tg.	K 200	K 200	K 200	BR 135	—	VD125 BR 133	VD125 BR 133	VD125 BR 133	13

*) rB = rechtes Bauchfeld.

Fall	Ovarialfkt.	Radium- und Röntgenbestrahlungsdosen an vorhergehenden Tgn.								TT
		8. Tg.	7. Tg.	6. Tg.	5. Tg.	4. Tg.	3. Tg.	2. Tg.	1. Tg.	
11	Mp. st. 20 J.	—	K 200	VD125 BR 117	VD125 BR 117	K 200	K 200	—	BR 117	14
12	4 Wo/3 Tg.	—	—	—	—	—	1000 mgES	—	—	14
13	Mp. st. 15 J.	—	K 200	K 200	2 L 125	K 200	K 200	2 L 125	—	15
14	Mp. st. 5 J.	2000 mgES	K 200	BR 133	—	VD125 BR 133	K 200	K 200	K 200	19
15	Mp. st. 4 J.	VD125 BR 117	BR 117	K 200	K 200	—	—	—	K 200	21
16	4 Wo/5 Tg.	—	—	—	—	—	—	—	K 200	21
17	Mp. st. 1 J.	2000	mgES	K 200	K 200	VD125 BR 103	BR 103	—	K 200	21
18	Wertheim (Ovarien ? ?)	—	—	K 200	K 200	—	K 200	K 200	K 200	25
19	4 Wo/6 Tg.	VD125 BR 117	VD125 BR 117	K 200	K 200	VD125 BR 117	K 200	—	K 200	26
20	4 Wo/8 Tg.	—	—	—	—	—	2000	mgES	VD125 BR 133	27
21	4 Wo/7 Tg.	2 L 125 VD125	2 L 125 VD125	K 200	K 200	2 L 125	2 L 125	—	K 200	30
22	4 Wo/3 Tg.	K 200	K 200	2000	mgES	BR 133	VD125	K 200	K 200	30
23	Wertheim (Ovarien ?)	—	VD125 BR 162	VD125 BR 162	BR 162	—	VD125 BR 162	VD125 BR 162	BR 162	33
24	Mp. st. 21 J.	—	—	—	—	—	—	—	2000 mgES	36
25	3 Wo/7 Tg.	—	K 200	K 200	K 200	K 200	VD125 BR 103	BR 103	—	—
26	Mp. st. 7 J.	—	K 200	K 200	K 200	K 200	VD125 BR 133	BR 133	—	—

4. Beurteilung der Ergebnisse

Es wurde mit den Untersuchungen nur ein qualitativer Nachweis des Abbaues erstrebt. Die Ergebnisse beweisen, daß ein Abbau vor sich gegangen ist.

Die Eindeutigkeit der Ergebnisse, in Beziehung gesetzt zu Alter, Ovarialfunktion und Art der Bestrahlung, rechtfertigt ihre weitere Auswertung in quantitativer Hinsicht. Durch quantitative Bestimmungen des Abbaues könnten Rückschlüsse darauf möglich sein, wie weit die Strahlenschädigung des gesunden Gewebes, das weitgehendst geschont werden soll, reicht. Es wäre erforderlich, zunächst die Wirkung einer einzigen Bestrahlung im Verlauf von mehreren Tagen zu verfolgen, da scheinbar eine Summierung der Bestrahlungswirkung erfolgt.

Unterschiede der Ergebnisse

liegen begründet im Grade der Ovarialfunktion. Es ist auffällig und logisch, daß bei Patientinnen in der Menopause geringere Abbauwerte als bei noch menstruierenden Patientinnen nach gleicher Bestrahlung gefunden wurden.

Weitere Unterschiede der Ergebnisse hängen ab von der Art der Bestrahlung. Nach L, VD und BR ergaben sich geringere Werte als nach K. Daß eine Summierung der Wirkung scheinbar stattfindet, wurde schon erwähnt.

Schließlich dürfte der Grad der allgemeinen Kachexie und der verringerten Widerstandsfähigkeit gegen schädigende Einflüsse, damit auch gegen Strahlenschädigungen, einen Einfluß auf die Abbauwerte haben.

Die am Ende der Tabellen angeführten Fehlresultate sind auf Verunreinigungen des Ansatzes zurückzuführen, da sie sich nicht durch obengenannte Umstände erklären lassen.

Die Resultate bei den Fällen mit vorangegangener Radikaloperation nach Wertheim (2, 18, 23) oder Totalexstirpation bedürfen einer besonderen Erwähnung. Es handelt sich dabei um auswärts operierte Patientinnen, von denen nur in einem Falle (2) der ärztliche Bericht die Exstirpation beider Ovarien angibt. Der Abbau von 4 TT bei dieser Patientin ist so gering im Vergleich zum Abbau nach K-Bestrahlungen bei Patientinnen mit intakten Ovarien in gleichem Alter, daß er gleich Null zu setzen ist.

Von den übrigen Patientinnen liegt kein ausführlicher Operationsbericht vor, so daß vermutet werden kann, daß mit Rücksicht auf das zum Teil noch jugendliche Alter zur Vermeidung von Ausfallserscheinungen eventuell ein Ovarium oder ein Teil davon im Körper zurückgelassen wurde.

Es ist auch möglich, daß diese positiven Abbauergebnisse auf einer unspezifischen Reaktion des Ovarialsubstrates mit dem Serum beruhen oder aber durch Verunreinigung des Serums vor der Bebrütung des Ansatzes entstanden sind.

Schließlich ist es möglich, daß postoperativ im Blute kreisende Abbauprodukte von zerstörten Geweben oder Resorptionsprodukte die Reaktionslage verändern. Ähnlich der parenteralen Einverleibung artfremden Eiweißes und der im Blute zur Proteolyse gebildeten Abwehrfermente können sich Abwehrfermente gegen Ovarialzellen gebildet haben und das Ovarialsubstrat analog dem Vorgange bei der Wirkung der endogenen Zellproteinasen abbauen.

Die Klärung dieser Hypothesen wird Aufgabe späterer Versuchsreihen sein.

Lebenslauf

Ich wurde am 20. März 1921 in Hildesheim als Tochter des Dentisten Otto Veuskens und seiner Ehefrau Elisabeth geb. Unger geboren. Nachdem ich dort die Volksschule und anschließend das Marienoberlyzeum besucht hatte, legte ich am 10. Februar 1939 meine Reifeprüfung ab. Nach Erfüllung meiner Arbeitsdienstpflicht begann ich im Oktober 1939 in Göttingen mit dem Studium der Medizin. Das dritte und vierte Semester war ich in Münster immatrikuliert, wo ich am 20. März 1941 das Physikum bestand. Während meines klinischen Studiums besuchte ich im fünften Semester die Universität Freiburg, in den folgenden zwei Semestern die Universität Tübingen und bin seit Anfang des Wintersemesters 1942/43 wieder in Göttingen immatrikuliert, wo ich im Frühjahr 1944 mein medizinisches Staatsexamen abzulegen beabsichtige.

Literatur

1. Abderhalden: E., Die Abderhaldensche Reaktion. 1922.
2. Abderhalden, E. und Severian Buadge: Fermentforschung 14, (295—310) 1934.
3. Abderhalden, R.: Strahlentherapie 68 (17—29), 1941.
4. Belluci, Br.: Strahlentherapie 65 (547—568), 1939.
5. Crowther, H. A.: Strahlentherapie 62 (569—583), 1938.
6. Del Buono, P.: Strahlentherapie 67 (83—99), 1940.
7. Desaive, P.: Archives de Biologie 51 (587—922), 1940.
8. Deutsch, L.: Strahlentherapie 48 (114—117), 1933.
9. Durupt, A. und Schlesinger. A.: Fermentforschung 13, 1931.
10. Goldstein und Neworoschkin: Strahlentherapie 36 (736), 1930.
11. Hermann, G.: Fermentforschung 16 (81), 1938.
12. Hirsch, P.: Fermentforschung 14 (311—317), 1935.
13. Hirsch, P.: Klinische Wochenschrift, Heft 28/29, 1925.
14. Holthusen, H.: Strahlentherapie 62 (228—239), 1938.
15. Lendel und Hogreve: Fermentforschung 13 (244—261), 1933.
16. Mertz, A.: Strahlentherapie 22 (301—318), 1926.
17. Polzich, F.: Hippokrates (912—916), 1937.
18. Rajewski, B., Severian, K. und Gentner, W.:
    a) Strahlentherapie 29 (759—772), 1928.
    b) Strahlentherapie 34 (582—586), 1929.
    c) Biochem. Zeitung, Heft 227 (272—285), 1930.
    d) Strahlentherapie 33 (362—374), 1929.

19. Rajewski, B.: Strahlentherapie 61 (570—577), 1937.

20. Spiegel — Adolf, M.: Ergebnisse der Physiologie 27 (832—863), 1928.

21. Wadel, Josef: Fermentforschung 14 (266—282), 1935.

22. Zimmer, Lendel, Fehlow: Münchner Mediz. Wochenschrift Heft 37, 1927; Heft 46, 1927.